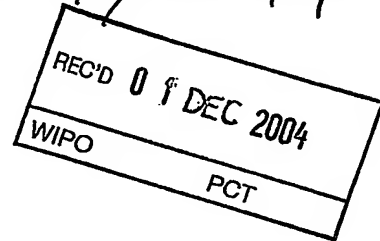


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



EP04/12049

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 51 903.3

Anmeldetag: 06. November 2003

Anmelder/Inhaber: Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen/DE

Bezeichnung: Neue Kombination

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 23. September 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident

Im Auftrag

Walner

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Neue Kombination

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Kombinationspräparat, umfassend mindestens einen Lipidsenker und mindestens einen Stimulator der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I).

5 Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO), das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet cGMP das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriposphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriuretische
10 Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Untereinheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Auch CO ist in der Lage, am
15 Eisen-Zentralatom des Häms anzugreifen, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die durch NO.

Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter
20 Muskelzellen, der Plättchenaggregation und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen.

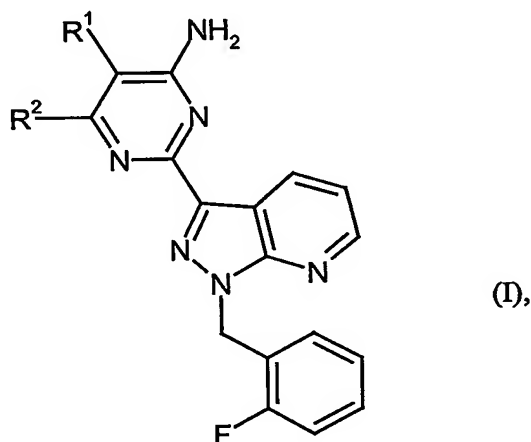
Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf der Freisetzung von NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch
25 Angriff am Eisenzentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br. J. Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al, J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279),
30 Diphenyliodonium-hexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307),

Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587) sowie verschiedene substituierte Pyrazolderivate (WO 98/16223).

Weiterhin sind in WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569, WO 00/21954 WO 02/42299, WO 02/42300, WO 02/42301, WO 02/42302, WO 02/092596 und WO 03/004503 Pyrazolopyridinderivate als direkte Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclyase beschrieben. Eine Kombination von Pyrazolopyridinderivaten mit Lipidsenkern ist in WO 03/015770 beschrieben.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass die Wirkung der direkten Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclyase der Formel (I)



10

worin

R^1 für $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ steht,

R^2 für Wasserstoff oder NH_2 steht,

R^3 für Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ steht,

15 R^4 für $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ steht,

sowie von Salzen, Isomeren und Hydraten davon,

verstärkt werden kann, wenn in Kombination zu diesen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclyase ein Lipidsenker verabreicht wird.

Auf diese Weise kann zum Beispiel die zur Behandlung insbesondere der oben erwähnten Krankheiten erforderliche Menge an dem direkten Stimulator der löslichen Guanylatcyclyase der Formel

20

(I) oder die erforderliche Menge an Lipidsenker gesenkt und somit das Potential an Nebenwirkungen verringert werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Kombinationspräparat, enthaltend

- 5 • als Wirkstoffkomponente A mindestens einen direkten Stimulator der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I) und
- als Wirkstoffkomponente B mindestens einen Lipidsenker.

Der Begriff „Kombinationspräparat“ bedeutet im Sinne der vorliegenden Erfindung, dass die beiden Wirkstoffkomponenten A und B entweder gleichzeitig oder aber auch zeitlich abgestuft (d.h. also getrennt voneinander) angewandt werden können.

- 10 Der Begriff „Kombinationspräparat“ umfasst erfindungsgemäß die Bestandteile A und B entweder in einer funktionellen Einheit, d.h. als echte Kombination (z.B. als Mischung, Gemisch oder Menge), oder aber auch (räumlich) getrennt nebeneinander, d.h. als sogenanntes „kit-of-parts“.

- 15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Kombinationstherapie für von durch Stimulierung der löslichen Guanylatcyclase beeinflussbaren Krankheiten, insbesondere der oben erwähnten Krankheiten, mit einem Kombinationspräparat, das mindestens einen direkten Stimulator der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I) und mindestens einen Lipidsenker umfasst.

- 20 Wie zuvor erwähnt, kann die erfindungsgemäße Kombination so verabreicht werden - d.h. die erfindungsgemäße Kombinationstherapie dadurch erfolgen - dass die Wirkstoffkomponenten A und B gleichzeitig oder nacheinander verabreicht werden. Dabei können in die Wirkstoffkomponenten A und B, wie zuvor geschildert, entweder in einer funktionellen Einheit (d.h. als echte Kombination wie z.B. als Mischung, Gemisch oder Menge) oder aber auch (räumlich) getrennt nebeneinander (d.h. als sogenanntes „kit“ oder „kit-of-parts“) vorliegen.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden die Wirkstoffkomponenten A und B getrennt voneinander verabreicht, und zwar insbesondere zeitlich abgestuft.

- 25 Dies kann beispielsweise dadurch geschehen, dass einige Tage (z.B. etwa 1 Woche oder auch nur 1-4 Tage) vor Verabreichung des direkten Stimulators der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I) bereits eine tägliche Dosis des Lipidsenkers verabreicht wird.

Auch besteht die Möglichkeit, den direkten Stimulator der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I) in eine bereits bestehende Lipidsenker-Therapie hinein zu verabreichen, beispielsweise bei

Patienten mit starker Hypercholesterinämie, bei denen die erhöhten Cholesterinspiegel bereits dauerhaft mit Lipidsenkern behandelt werden. Im diesem Fall kann die Gabe des Lipidsenkers also auch vor und parallel zur Gabe des direkten Stimulators der löslichen Guanylatcyclase fortgesetzt werden.

- 5 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden die Wirkstoffbestandteile A und B des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates also zeitlich abgestuft verabreicht, vorzugsweise der Lipidsenker vorab, d.h. zeitlich vor Gabe des direkten Stimulators der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I).

- 10 Ohne sich hierbei auf eine bestimmte Theorie festlegen zu wollen, lässt sich die Verbesserung der Wirkung des direkten Stimulators der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I) durch die gleichzeitige oder zeitlich abgestufte oder parallele Gabe von Lipidsenkern vermutlich dadurch erklären, dass die Lipidsenker die gestörte Endothel-Funktion durch Generierung von Stickstoffmonoxid (NO) verbessern (*Current Opinion in Lipidology*, 1997, Vol. 8, Seiten 362-368 und *Circulation* 1998, 97, Seiten 1129-1135). Es konnte gezeigt werden, dass direkte Stimulatoren der löslichen
- 15 Guanylatcyclase in Kombination mit NO eine synergistische Wirkung zeigen (vgl. z.B. WO 00/06569, Fig. 1).

Gemäß der vorliegenden Erfindung kann der Lipidsenker ausgewählt sein der Gruppe von:

- HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren,
 - Squalen-Synthase-Inhibitoren,
 - 20 • Gallensäure-Absorptionshemmern (auch „Gallensäure-Anionenaustauscher“ oder „Bile acid sequestrants“ genannt),
 - Fibrinsäure und ihren Derivaten,
 - Nikotinsäure und ihren Analogen sowie
 - ω 3-Fettsäuren.
- 25 Für weitere Einzelheiten zu den zuvor genannten Lipidsenkern wird in diesem Zusammenhang verwiesen auf den Aufsatz von Gilbert R. Thompson & Rissitaza P. Naoumova „New prospects for lipid-lowering drugs“ in *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1998), 7(5), Seiten 715 – 727, dessen gesamter Inhalt hiermit durch Bezugnahme ausdrücklich eingeschlossen ist.

Unter den zuvor genannten Lipidsenkern werden die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren erfindungsgemäß bevorzugt. Die Abkürzung „HMG-CoA“ steht hierbei für „3-Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A“.

5 Unter den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wiederum wird erfindungsgemäß insbesondere die Substanzklasse der Vastatine - der Einfachheit halber in der Literatur meist nur als „Statine“ bezeichnet - bevorzugt.

Unter den Statinen wiederum erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind

- Atorvastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipitor® von Parke-Davis);
- 10 • Cerivastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipobay® oder Baycol® von Bayer);
- Fluvastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lescol® von Novartis);
- Lovastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Mevacor® von Merck);
- Pravastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipostat® von Bristol-Myers Squibb);
- 15 • Simvastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Zocor® von Merck);
- Pitavastatin (auch „Nisvastatin“ genannt; NK-104; systematischer Name: [S-[R*,S*-(E)]]-7-[2-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-chinolinyl]-3,5-dihydroxy-6-heptensäure);
- Dalvastatin;
- Mevastatin;
- 20 • Dihydrocompactin;
- Compactin; und
- Rosuvastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Crestor® von AstraZeneca; systematische Name: (+)-(3R,5S)-Bis-(7-(4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methansulfonfylamino)-pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure);
- 25 sowie deren jeweilige Salze, Hydrate, Alkoholate, Ester und Tautomere.

Hierunter ganz besonders bevorzugt sind Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Pitavastatin, Simvastatin und Rosuvastatin sowie deren jeweilige Salze, Hydrate, Alkoholate, Ester und Tautomere.

Hierunter wiederum ganz besonders bevorzugt sind das Cerivastatin und das Atorvastatin sowie
5 deren jeweilige Salze, Hydrate, Alkoholate, Ester und Tautomere.

Für weitere Einzelheiten zu den zuvor genannten Statinen wird verwiesen auf die Abhandlungen in *Drugs of the Future* 1994, 19(6), Seiten 537 – 541 sowie 1995, 20(6), Seite 611 sowie 1996, 21(6), Seite 642, deren jeweiliger Inhalt durch Bezugnahme im vollen Umfang eingeschlossen ist.

Der Begriff „Salz“ im Sinne der vorliegenden Erfindung meint jeweils physiologisch un-
10 bedenkliche Salze der jeweiligen Verbindungen: Dies können z.B. können Salze mit Mineral-
säuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein, insbesondere mit Chlorwasserstoffsäure, Brom-
wasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluol-
sulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure,
Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure oder auch Mischsalze
15 hiervon. Es kann sich aber auch um Salze mit üblichen Basen handeln, wie beispielsweise
Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesi-
umsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie bei-
spielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Di-
methylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin sowie Mischsalze hiervon.

20 Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Statin-Salze sind das Fluindostatin (das Mono-
natriumsalz des Fluvastatins); das Monokaliumsalz und das Calciumsalz des Pitavastatins; sowie
das Calciumsalz der (+)-(3R,5S)-Bis-(7-(4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methane-
sulfonylamino)-pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure („Rosuvastatin“, „ZD 4522“ oder
„S 4522“ von den Firmen Shionogi bzw. AstraZeneca). Weitere Beispiele für erfindungsgemäß
25 verwendbare Statinsalze sind die Mononatrium- und die Monokaliumsalze sowie die Calciumsalze
des Cerivastatins, des Atorvastatins und des Pravastatins.

Weitere bevorzugte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sind beschrieben in der EP-A-0 325 130
und in der EP-A-0-491 226, deren Inhalt hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Gegen-
stand der EP-A-0 325 130 sind substituierte Pyridine, und in der EP-A-0-491 226 sind substituierte
30 Pyridyldihydroxyheptensäurederivate und ihre Salze beschrieben, hierunter insbesondere das
erfindungsgemäß besonders bevorzugte Cerivastatin (Anspruch 6 der EP-A-0-491 226).

Erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt sind die in der WO-A-99/11263 genannten Statine, deren Offenbarung durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

Erfindungsgemäß gleichermaßen bevorzugt sind die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, welche in der Druckschrift *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 5, No. 2, Seiten 437-444 (1997) genannt sind, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

Eine weitere Übersicht über HMG-CoA-Reduktase-Hemmer ist in *Pharmazie in unserer Zeit*, 28. Jahrg., Nr. 3, Seiten 147-1152 (1999) enthalten.

Unter den zuvor genannten Gallensäureabsorptionshemmern („Bile acid sequestrants“) erfindungsgemäß bevorzugt sind Cholestyramin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Qestran® von Bristol-Myers Squibb) und Colestipol (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Colestid® von Pharmacia & Upjohn) (siehe auch *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1998), 7(5), Seiten 715 – 727).

Unter den zuvor genannten Fibrinsäure-Derivaten erfindungsgemäß bevorzugt sind Ciprofibrat (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Modalim® von Sanofi Winthrop), Fenofibrat (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipantil® von Fournier), Gemfibrozil (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lopid® von Parke-Davis), Bezafibrat und Clofibrat (siehe auch *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1998), 7(5), Seiten 715 – 727).

Unter den zuvor genannten Nikotinsäure-Analogen erfindungsgemäß bevorzugt ist Acipimox (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Olbetam® von Pharmacia & Upjohn) (siehe auch *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1998), 7(5), Seiten 715 – 727).

Unter den zuvor genannten ω 3-Fettsäuren erfindungsgemäß bevorzugt ist Maxepa (vertrieben von Seven Seas) (siehe hierzu auch *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1998), 7(5), Seiten 715 – 727).

Erfindungsgemäß bevorzugt sind direkte Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I),

worin

R¹ für -NR³C(=O)OR⁴ steht,

R² für Wasserstoff oder NH₂ steht,

R³ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁴ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

Alkyl steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

- 5 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind direkte Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I), bei denen

R^1 für $-NR^3C(=O)OR^4$ steht,

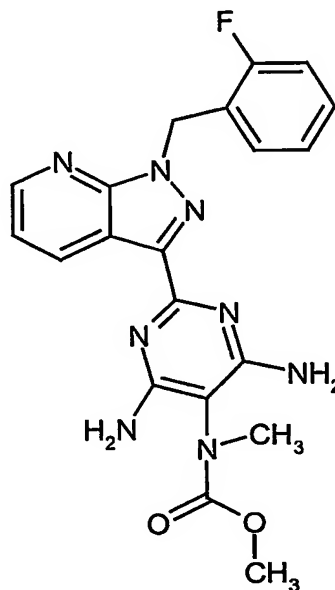
R^2 für NH_2 steht,

R^3 für Methyl oder Ethyl steht,

- 10 R^4 für Methyl, Ethyl oder Isopropyl steht,

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

Erfindungsgemäß insbesondere bevorzugt ist der direkte Stimulator der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I) mit folgender Struktur:



- 15 sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

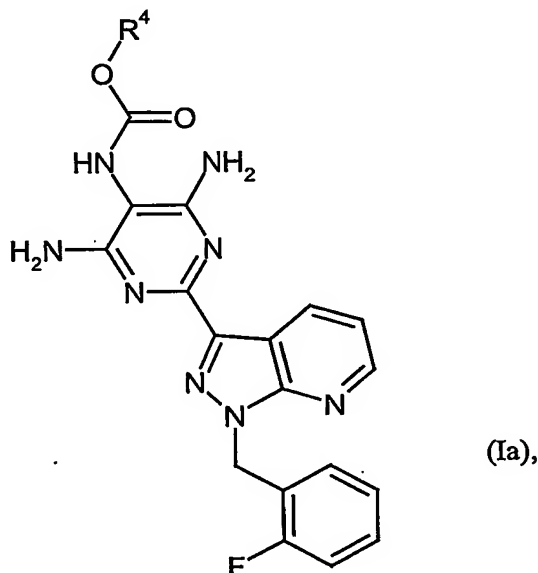
Die Verbindungen der Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Die Verbindungen der Formel (I) können in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Formen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Weiterhin können die Verbindungen der Formel (I) in Form ihrer möglichen Hydrate vorkommen.

Die Verbindungen der Formel (I) können beispielsweise hergestellt werden

- 5 [A] durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (Ia)

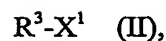


worin

R^4 wie vorstehend definiert ist,

mit Verbindungen der Formel (II)

10



worin

R^3 wie vorstehend definiert ist und

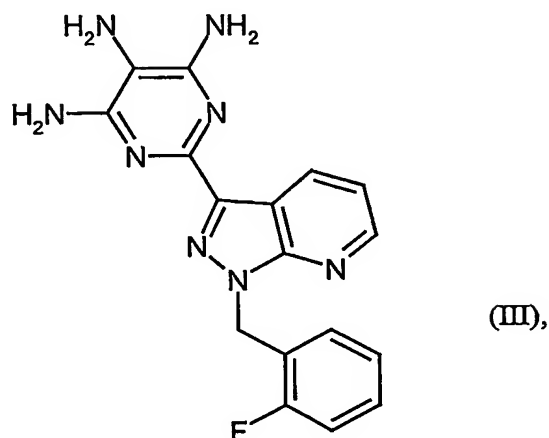
X^1 für eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, bevorzugt Iod, oder Mesylat steht,

15

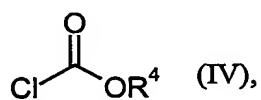
gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel unter Kühlung zu Verbindungen der Formel (I),

oder

[B] durch Umsetzung der Verbindung der Formel (III)



mit Verbindungen der Formel (IV)



5

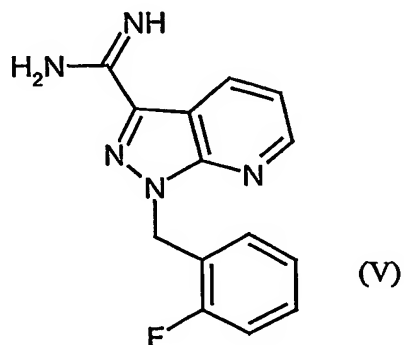
worin

R^4 wie vorstehend definiert ist,

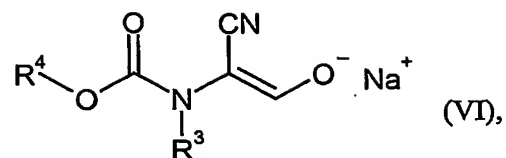
gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel zu Verbindungen der Formel (Ia),

oder

10 [C] durch Umsetzung der Verbindung der Formel (V)



mit Verbindungen der Formel (VI)

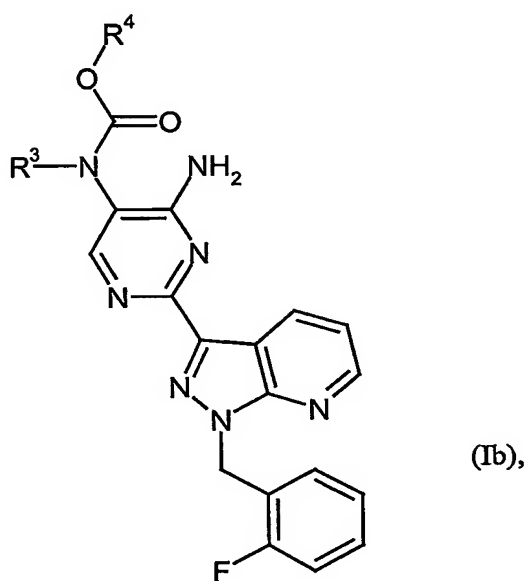


worin

R^3 und R^4 wie vorstehend definiert sind,

gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel unter Erhitzen zu Verbindungen der Formel (Ib)

5



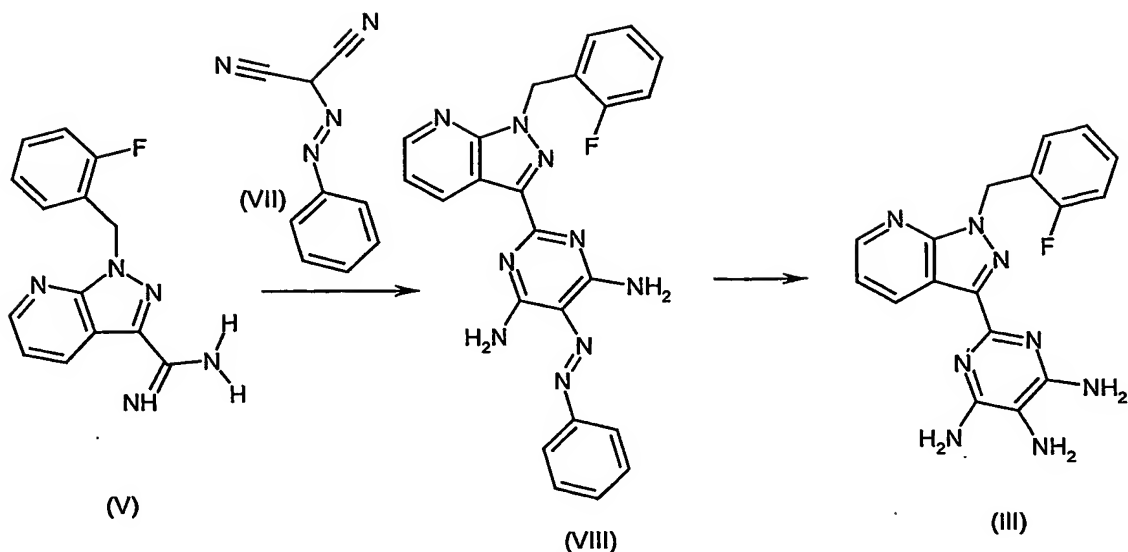
worin

R^3 und R^4 wie vorstehend definiert sind.

Halogen steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

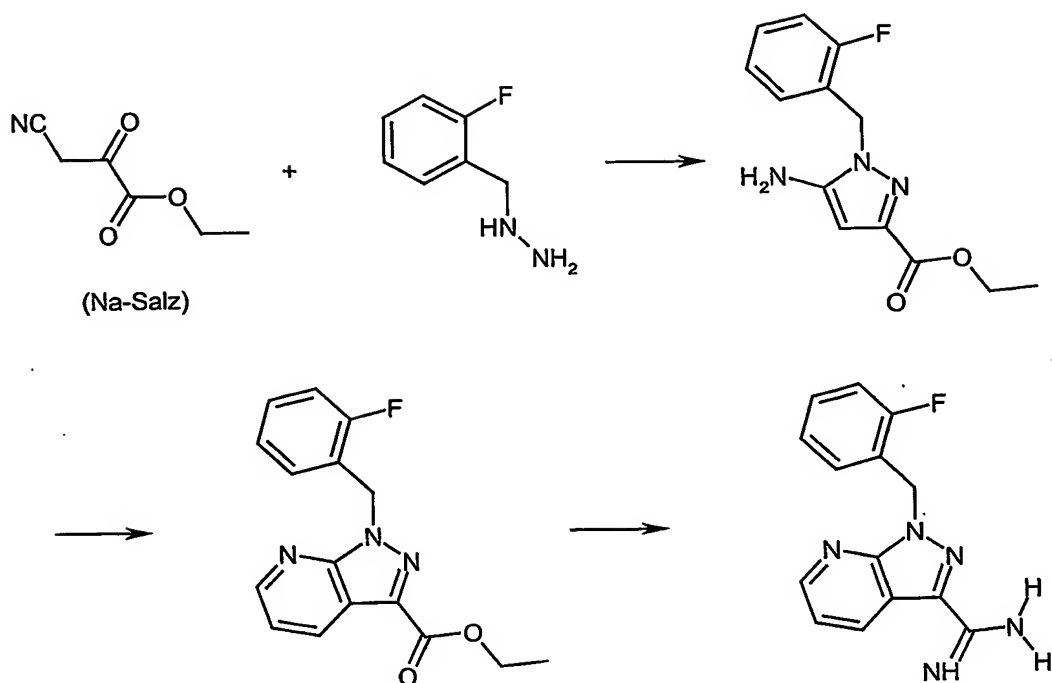
- 10 Die Verbindungen der Formel (II) und (IV) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können auf dem Fachmann bekannte Weise dargestellt werden.

Die Verbindung der Formel (III) lässt sich gemäß folgendem Reaktionsschema herstellen:



- Verbindung (III) ist in einer zweistufigen Synthese durch Umsetzung von Verbindung (V) mit Verbindung (VII) zu Verbindung (VIII) entsprechend dem Verfahrensschritt [C] und anschließende Hydrierung der Verbindung (VIII) mit wässrigem Raney-Nickel erhältlich. Die
- 5 Hydrierung kann in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylformamid, vorzugsweise bei erhöhtem Druck, beispielsweise bei 50 bis 70 bar, vorzugsweise bei 65 bar, und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise für 22 Stunden, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise bei 40 bis 80°C, vorzugsweise bei 60°C bis 65°C, durchgeführt werden.
- 10 Die Verbindung (VII) kann analog L. F. Cavalieri, J. F. Tanker, A. Bendich, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 533 dargestellt werden.

Die Verbindung (V) lässt sich gemäß folgendem Reaktionsschema herstellen:



Verbindung (V) ist in einer mehrstufigen Synthese aus dem literaturbekannten Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylesters (Borsche und Manteuffel, Liebigs. Ann. Chem. 1934, 512, 97) erhältlich. Durch dessen Umsetzung mit 2-Fluorbenzylhydrazin unter Erhitzen in einer Schutzgasatmosphäre in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan erhält man 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester, das durch Umsetzung mit Dimethylaminoacrolein im sauren Medium unter Schutzgasatmosphäre und Erhitzen zum entsprechenden Pyridinderivat cyclisiert werden kann. Dieses Pyridinderivat, 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester wird durch eine mehrstufige Sequenz, bestehend aus Überführung des Esters mit Ammoniak in das entsprechende Amid, Dehydratisierung mit einem wasserentziehenden Mittel wie Trifluoressigsäureanhydrid zum entsprechenden Nitrilderivat, Umsetzung des Nitrilderivats mit Natriummethylat und abschließende Reaktion mit Ammoniumchlorid in die Verbindung (V) überführt.

Die Verbindungen der Formel (VI) können nach dem Fachmann bekannten Methoden aus den entsprechenden Carbamaten durch Reaktion mit Ameisensäureethylester synthetisiert werden. Die Carbamate können analog Q. Li. Chu, T. W. Daniel, A. Claiborne, C. S. Cooper, C. M. Lee, J. Med. Chem. 39 (1996) 3070-3088 hergestellt werden.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln (Ia) und (II) zu Verbindungen der Formel (I) kann durch Einsatz der Reaktanden in äquimolaren Mengen in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, vorzugsweise in Gegenwart von 1 bis 2 Äquivalenten, vorzugsweise 1.1 bis 1.5 Äquivalenten einer Base, wie beispielsweise Natrium-

hydrid oder Natrium-*N,N*-bistrimethylsilylamid, vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für wenige Stunden, beispielsweise für 1 Stunde, unter Kühlung, beispielsweise bei -10°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise bei 0°C, durchgeführt werden.

- 5 Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln (III) und (IV) zu den Verbindungen der Formel (Ia) kann durch Einsatz der Reaktanden in äquimolaren Mengen in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einer organischen Base, vorzugsweise Pyridin, vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise für 12 Stunden, bei 0°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt werden.

- 10 Die Umsetzung von Verbindungen der Formeln (V) und (VI) zu Verbindungen der Formel (Ib) bzw. von Verbindungen der Formeln (V) und (VII) zu Verbindungen der Formel (VIII) kann durch Einsatz der Reaktanden in äquimolaren Mengen beziehungsweise unter Verwendung der Verbindung der Formel (VI) im leichten Überschuss in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise in einem Kohlenwasserstoff wie Toluol oder Xylol oder in *N,N*-Dimethylformamid, vorzugsweise in Gegenwart von 2-3 Äquivalenten, vorzugsweise 2 Äquivalenten einer
- 15 Base, wie beispielsweise Triethylamin oder Natriummethanolat, vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise für 9 Stunden, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise bei 80-160°C, vorzugsweise bei 100-150°C, insbesondere bei 110°C, durchgeführt werden.

- 20 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Lipidsenkern zur Verstärkung der Wirkung von direkten Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I) bei der Behandlung von durch Stimulierung der löslichen Guanylatcyclase beeinflussbaren Krankheiten.

- 25 Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hypertonie oder Herzinsuffizienz, stabile und instabile Angina pectoris, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, thromboembolische Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorische und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass, sowie Arteriosklerose, asthmatische Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, erektile Dys-
- 30 funktion, weibliche sexuelle Dysfunktion, Osteoporose, Glaukom, pulmonale Hypertonie, Gastroparese oder Inkontinenz.

Weiterhin sei die Bekämpfung von Krankheiten im zentralen Nervensystem genannt, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind: Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, altersassoziierten Gedächtnisverluste, vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatischem Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimersche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschliesslich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, progressiver nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose; Angst-, Spannungs- und Depressionszustände, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen; Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme; Regulation der cerebralen Durchblutung und Bekämpfung von Migräne; Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas; Bekämpfung von Schmerzzuständen oder als antiinflammatorische Mittel.

Außer den beiden zuvor genannten Wirkstoffkomponenten A und B kann das erfindungsgemäße Kombinationspräparat noch weitere beliebige Wirkstoffe enthalten, sofern diese nicht dem Indikationsgebiet zuwiderlaufen und nicht die Wirkung des direkten Stimulators der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I) und des Lipidsenkens beeinträchtigen. Insbesondere können organische Nitrate oder NO-Donatoren - also Verbindungen, welche die Synthese von cGMP stimulieren - oder Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zugesetzt werden.

Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

Außerdem umfasst die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnnyder (1990) TiPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

Diese weiteren, gegebenenfalls vorhandenen Wirkstoffe können - wie schon die Wirkstoffkomponenten A und B - entweder als echte Mischung zusammen mit A und/oder B vorliegen oder aber auch räumlich getrennt hiervon vorliegen. Ihre Verabreichung kann parallel oder gleichzeitig oder zeitlich abgestuft zu der/den Wirkstoffkomponente(n) A und/oder B erfolgen.

5 Zu den weiteren, gegebenenfalls vorhandenen Wirkstoffen des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates zählen beispielsweise:

- weitere, die Erektionsfähigkeit verbessernde Wirkstoffe, so z.B.: cGMP PDE-Inhibitoren wie beispielsweise Sildenafil (EP-B-0 463 756), IC 351 (WO 95/19978) oder Vardenafil (WO 99/24433), α -adrenergische Antagonisten wie z.B. Yohimbin oder Vasomax[®] von der Firma Zonagen; oder auch solche Substanzen, wie sie in der WO-A-98/52569 genannt sind, deren Inhalt hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist; oder Prostaglandine-E1; oder Serotonin-Antagonisten;
- Wirkstoffe aus dem kardiovaskulären Indikationsbereich;
- Wirkstoffe aus dem ZNS- und cerebralen Indikationsbereich;
- 15 • Vitamine;
- Mineralstoffe;
- Spurenelemente.

Für die Applikation der beiden Wirkstoffkomponenten A und B (und der gegebenenfalls vorhandenen weiteren Wirkstoffe) kommen jeweils alle üblichen Applikationsformen in Betracht.

20 Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, perlingual, sublingual, nasal, transdermal, buccal, intravenös, rektal, inhalativ oder parenteral. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, sublingual oder nasal. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Des weiteren ist es möglich, die beiden Wirkstoffkomponenten A und B bei räumlicher getrennter bzw. zeitlich versetzter Verabreichung in unterschiedlicher Darreichungsform zu applizieren.

25 Die beiden Wirkstoffkomponenten A und B können - zusammen oder räumlich getrennt - jeweils in an sich bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei sollten die therapeutisch wirksamen Komponenten A und B jeweils in einer Konzentration

von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der beiden Wirkstoffkomponenten A und B mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens einen Lipidsenker und mindestens einen direkten Stimulator der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I), gegebenenfalls mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen, in eine geeignete Applikationsform überführt.

Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration Dosierungen von 0,001 bis 50 mg/kg, vorzugsweise von 0,001 mg/kg bis 20 mg/kg, insbesondere 0,001 bis 10 mg/kg Körpergewicht, besonders bevorzugt 0,001 mg/kg bis 5 mg/kg, der jeweiligen Wirkstoffkomponente A oder B zur Erzielung wirksamer und sinnvoller Ergebnisse verabreicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den hier genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Kombinationspräparat, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss.

Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Experimenteller Teil:**Abkürzungen:**

ACN	Acetonitril
BABA	n-Butylacetat/n-Butanol/Eisessig/Phosphatpuffer pH 6 (50:9:25.15; org. Phase)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium-Diisopropylamid
MCPBA	m-Chlorperoxybenzoesäure
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
proz.	prozentig
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie:

T1 E1: Toluol - Essigsäureethylester (1:1)

T1 EtOH1: Toluol – Ethanol (1:1)

C1 E1: Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:1)

5 C1 E2: Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:2)

LCMS- und HPLC-Methoden:

Methode 1 (LCMS)

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm;
Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1 % Ameisensäure; Gradient:
10 0.0min 10 %A → 4.0min 90 %A → 6.0min 90 %A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5ml/min; UV-Detektion:
208-400 nm.

Methode 2 (LCMS)

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm;
Eluent A: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1 % Ameisensäure; Gradient:
15 0.0min 10 %A → 4.0min 90 %A → 6.0min 90 %A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5ml/min; UV-Detektion:
208-400 nm.

Methode 3 (LCMS)

Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50mm x 2.1, 3.5µm; Eluent A:
Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0min 5 %
20 B → 5.0min 10 %B → 6.0min 10 %B; Temperatur: 50°C; Fluss: 1.0ml/min; UV-Detektion:
210nm.

Methode 4 (HPLC)

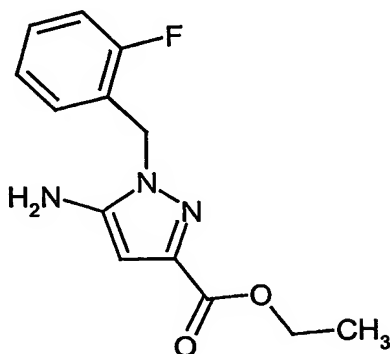
Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60mm x 2mm, 3.5µm; Eluent:
A=5ml HClO₄/l H₂O, B=ACN; Gradient: 0 min 2 %B, 0.5 min 2 %B, 4.5 min 90 %B, 6.5 min
25 90 %B; Fluß: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; Detektion UV 210 nm.

Präparative RP-HPLC

Säule: YMC-Gel; Eluent: Acetonitril/Wasser (Gradient); Fluß: 50 ml/min; Temp.: 25°C; Detektion
UV 210 nm.

Ausgangsverbindungen:Beispiel 1A

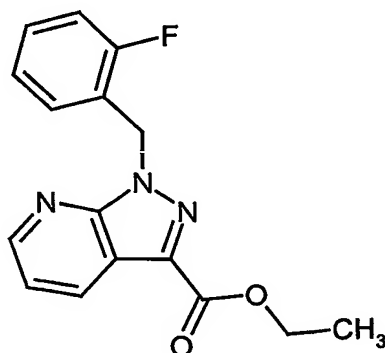
5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester



- 5 100 g (0.613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylester (Darstellung analog Borsche und Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) werden unter gutem Rühren unter Argon in 2.5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111.75 g (75 ml, 0.98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 Minuten gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin hinzu und erhitzt über Nacht unter Rückfluss. Nach Abkühlen
- 10 werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die Lösung wird roh weiter umgesetzt.

Beispiel 2A

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester



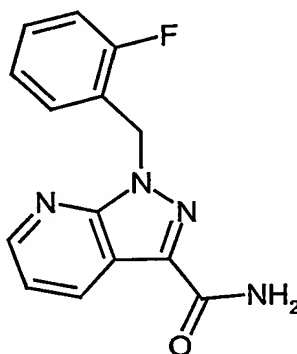
- 15 Die aus Beispiel 1A erhaltene Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethylaminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in 2 l

Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Man chromatographiert an 2.5 kg Kieselgel und eluiert mit einem Toluol / Toluol-Essigsäureethylester = 4:1-Gradienten. Ausbeute: 91.6 g (49.9 % d.Th. über zwei Stufen).

- 5 Schmelzpunkt 85°C
R_f (SiO₂, T1 E1): 0.83

Beispiel 3A

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid

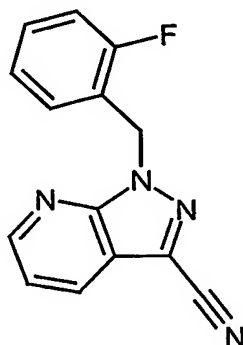


- 10 10.18 g (34 mmol) des in Beispiel 2A erhaltenen Esters werden in 150 ml Methanol, das mit Ammoniak bei 0 - 10°C gesättigt wurde, vorgelegt. Man rührt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.

R_f (SiO₂, T1 E1): 0.33

Beispiel 4A

- 15 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



- 36.1 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid aus Beispiel 3A werden in 330 ml THF gelöst und mit 27 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 Minuten 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40°C ansteigt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1 l Wasser gegeben und dreimal mit je 0.5 l Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 1 N Salzsäure gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

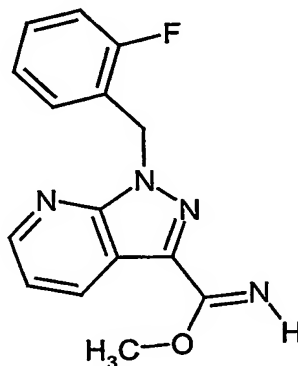
Ausbeute: 33.7 g (100 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 81°C

- 10 R_f (SiO₂, T1 E1): 0.74

Beispiel 5A

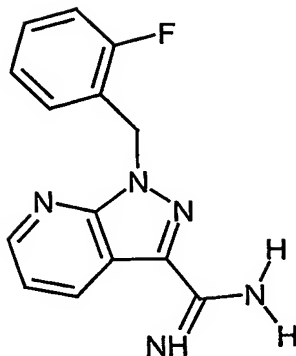
(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximid säuremethylester



- Man löst 30.37 g (562 mmol) Natriummethylat in 1.5 l Methanol und gibt 36.45 g (144.5 mmol) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (aus Beispiel 4A) hinzu. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und setzt die erhaltene Lösung direkt für die nächste Stufe ein.

Beispiel 6A

1-(2-Fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin



5 Die aus Beispiel 5A erhaltene Lösung von (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximid säuremethylester in Methanol wird mit 33.76 g (32.19 ml, 562 mmol) Eisessig und 9.28 g (173 mmol) Ammoniumchlorid versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum, verreibt den Rückstand gut mit Aceton und saugt den ausgefallenen Feststoff ab. Man gibt in 2 l Wasser, versetzt unter Rühren mit 31.8 g Natriumcarbonat und extrahiert dreimal mit insgesamt 1 l Essigsäureethylester, trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein.

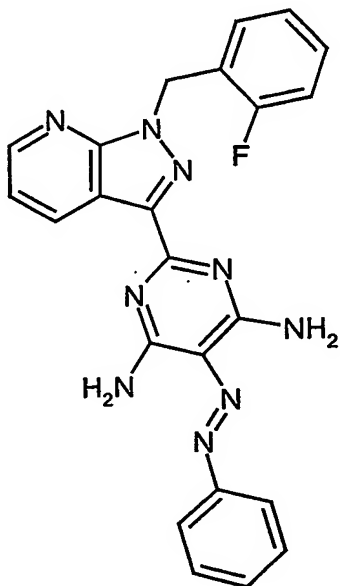
Ausbeute 27.5 g (76.4 % d.Th. über zwei Stufen)

10 Smp.: 86°C

R_f (SiO₂, T1 EtOH1): 0.08

Beispiel 7A

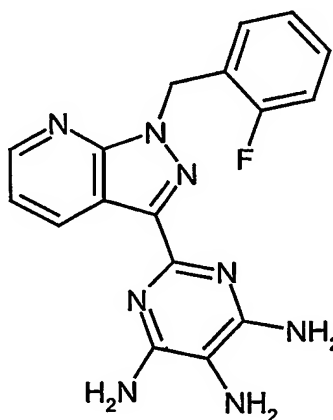
2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-[(E)phenyldiazenyl]-4,6-pyrimidindiamin



- Man gibt zu einer gerührten Lösung von 21.92 g (71.7 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin in N,N-Dimethylformamid aus Beispiel 6A 3.87 g Natriummethanolat und anschließend 12.2 g (71.7 mmol) Phenylazomalononitril (L. F. Cavalieri, J. F. Tanker, A. Bendich, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 533). Man rührt über Nacht bei 110°C und lässt abkühlen.
- 5 Der hierbei ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Nach Trocknung erhält man 23 g (73 % d.Th.) der Zielverbindung.

Beispiel 8A

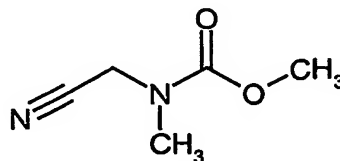
2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin Trihydrochlorid



- 10 5 g (11.38 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-[(E)-phenyldiazenyl]-4,6-pyrimidindiamin aus Beispiel 7A werden mit 800 mg 50 proz. Raney-Nickel in Wasser in 60 ml DMF 22 Stunden lang bei 65 bar Wasserstoffdruck und 62°C hydriert. Man saugt vom Katalysator über Kieselgur ab, dampft die Lösung im Vakuum ein und rührt mit 5 N Salzsäure. Der ausgefallene gelbbraune Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 3.1 g
- 15 (59.3 % d. Th.) der Zielverbindung. Die freie Base erhält man durch Ausschütteln mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Extrahieren mit Essigsäureethylester. Der in beiden Phasen unlösliche Feststoff wird abgesaugt. Auch die Essigsäureethylesterphase enthält geringe Mengen der freien Base.

Beispiel 9A

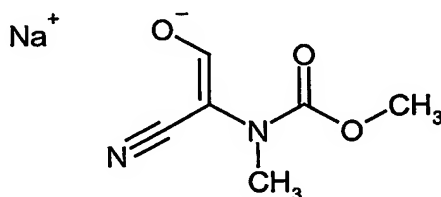
- 20 Methylcyanomethyl(methyl)carbamat



Herstellung analog: Q. Li. Chu, T.W. Daniel, A. Claiborne, C.S. Cooper, C.M. Lee, J. Med. Chem. 1996, 39, 3070-3088.

Beispiel 10A

Natrium-(E)-2-cyano-2-[(methoxycarbonyl)(methyl)amino]ethenolat



5

Unter Argon werden 0.46 g (0.01 mmol) Natriummethylat in Tetrahydrofuran gegeben (Lösung A). Anschließend gibt man 1.00 g (0.01 mmol) Methylcyanomethyl(methyl)carbammat aus Beispiel 9 A in 1.73 g (0.02 mmol) Ameisensäureethylester. Zu dieser Mischung wird Lösung A langsam zugetropft. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird in Vakuum am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand wird mit Diethylether versetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

10

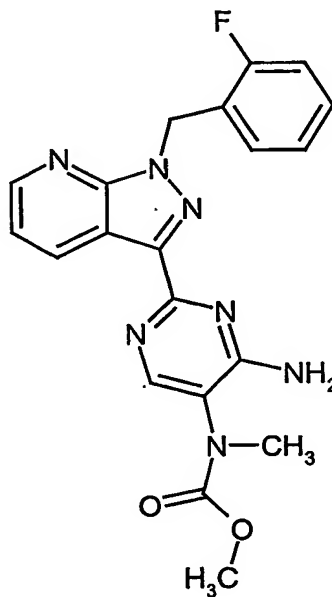
Ausbeute: 1.05 g (76 % d. Th.)

HPLC (Methode 4): R_t = 1.35 min.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.90 (d, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.47 (s, 3H).

BeispieleBeispiel 1

Ethyl-4-amino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl-(methyl)carbamat



5

Man gibt unter Argon 0.80 g (2.61 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin aus Beispiel 6A, 0.51 g (2.86 mmol) Natrium-(E)-2-cyano-2-[(methoxycarbonyl)(methyl)amino]ethenolat aus Beispiel 10A und 0.53 g 0.73 ml (5.23 mmol) Triethylamin in 50 ml Toluol. Es wird 9 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird wieder auf RT abgekühlt, mit Dichlormethan und Wasser versetzt und extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mit 5 ml Diethylether versetzt und kristallisiert dabei aus. Die Kristalle werden abgesaugt, getrocknet und über präparative RP-HPLC gereinigt.

10

Ausbeute: 20.2 mg (2 % d. Th.)

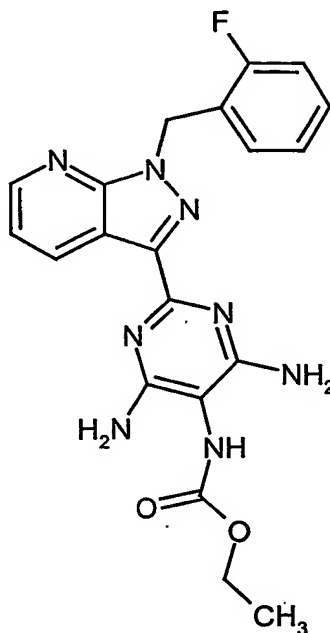
15 LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.01$ min

MS (EI): $m/z = 408$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.09$ (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 5.83 (s, 2H), 7.09-7.42 (m, 5H), 8.20 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.94 (dd, 1H), 9.27 (br. s, 2H).

Beispiel 2

Ethyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate



Man gibt 107.35 mg (0.31 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin Trihydrochlorid aus Beispiel 8A in 5 ml Pyridin und kühlt die Mischung auf 0°C ab. Dazu gibt man 33.25 mg (0.31 mmol) Chlorameisensäureethylester und lässt die Reaktion über Nacht bei RT rühren. Das Pyridin wird im Vakuum einrotiert, und der Rückstand wird über präparative RP-HPLC gereinigt.

Ausbeute: 56.2 mg (43 % d. Th.)

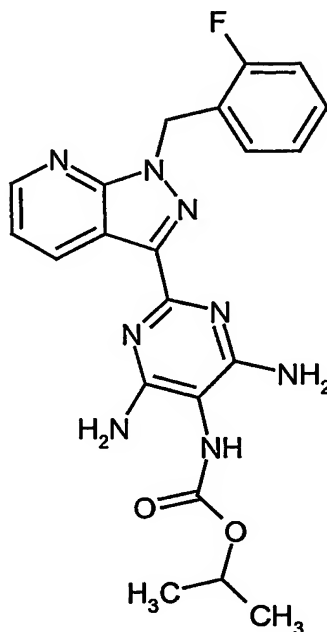
10 LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.66$ min

MS (EI): $m/z = 423$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.17$ -1.33 (m, 3H), 3.97-4.14 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 6.14 (br. s, 4H), 7.07-7.17 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.97 (br. s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.07 (d, 1H).

Beispiel 3

Isopropyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl-carbammat



- 5 Herstellung analog Beispiel 2 mit 150 mg (0.43 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin Trihydrochlorid aus Beispiel 8A, 7.5 ml Pyridin und 52.47 mg (0.43 mmol) Isopropylchloroformat. Der Rückstand wird in einem Dichlormethan/Methanol Gemisch aufgenommen, abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 165 mg (88 % d. Th.)

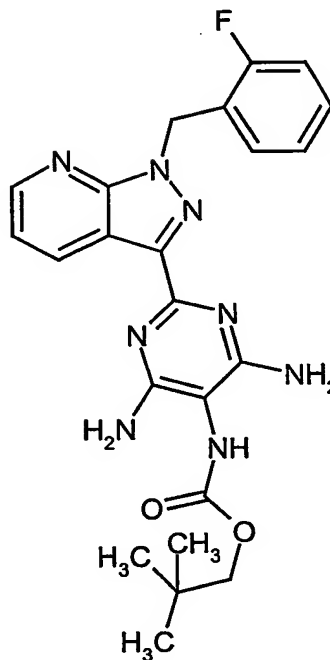
- 10 LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.84$ min

MS (EI): $m/z = 437$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.26$ (d, 6H), 4.82 (quin., 1H), 5.92 (s, 2H), 7.07-7.20 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.31-7.43 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 1H), 8.16 (br. s, 1H), 8.74 (dd, 1H), 8.98 (dd, 1H).

Beispiel 4

Neopentyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl-carbamat



5

Herstellung analog Beispiel 2 mit 100 mg (0.29 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin Trihydrochlorid aus Beispiel 8A, 5 ml Pyridin und 43 mg (0.29 mmol) Neopentylchloridocarbonat.

Ausbeute: 54 mg (41 % d. Th.)

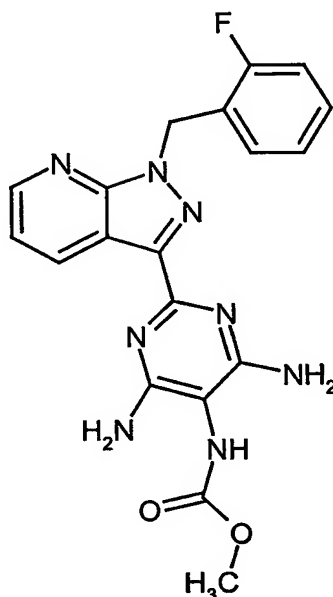
10 LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.10$ min

MS (EI): $m/z = 465$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.95$ (br. s, 9H), 3.74 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 6.10 (br. s, 4H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.29-7.39 (m, 2H), 8.00 (br. s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H).

Beispiel 5

Methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbammat



- 30.5 g (87.0 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin
5 Trihydrochlorid aus Beispiel 8A werden in 30 ml Pyridin gelöst. Die entstehende Lösung wird auf 0°C gekühlt. Man versetzt mit 8.22 g (87.0 mmol) Chlorameisensäuremethylester und rührt weitere 2 Stunden bei 0°C. Anschließend lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für weitere 12 Stunden. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zur weiteren Reinigung wird in 300 ml siedendem Diethylether ausgerührt. Das
10 ausgefallene Produkt wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 32.6 g (92 % d. Th.)

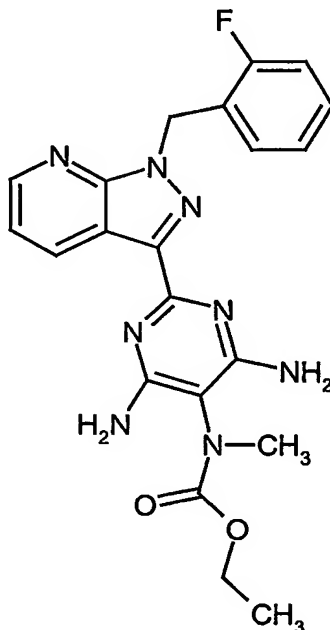
LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.61$ min

MS (EI): $m/z = 409$ ($M+H$)⁺

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.61$ (s, 3H), 5.80 (s, 2H), 6.19 (br. s, 4H), 7.08-7.16 (m,
15 2H). 7.22 (t, 1H), 7.28-7.39 (m, 2H), 7.99 (br. s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H).

Beispiel 6

Ethyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbammat



- 5 Man gibt 54 mg (0.13 mmol) Ethyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbammat aus Beispiel 3 in 5 ml DMF, kühlt die Mischung auf 0°C ab und versetzt mit 7.67 mg (0.19 mmol) Natriumhydrid. Anschließend tropft man 18.14 mg (0.13 mmol) Iodmethan dazu und rührt eine Stunde nach. Man versetzt das Gemisch mit Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird zuerst säulenchromatographisch (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10:1) und anschließend über präparative RP-HPLC gereinigt.
- 10

Ausbeute: 32 mg (58 % d. Th.)

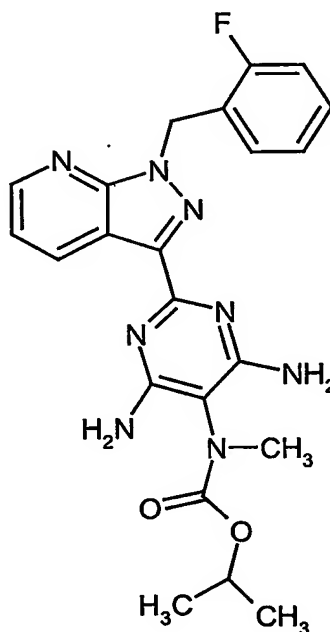
LC/MS (Methode 2): $R_t = 2.91$ min

- 15 MS (EI): $m/z = 437$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.08$ (t, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.93-4.11 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 6.35 (br. s, 4H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H).

Beispiel 7

Isopropyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamate



- 5 Herstellung analog Beispiel 6 mit 75 mg (0.17 mmol) Isopropyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate aus Beispiel 3, 10.31 mg (0.26 mmol) Natriumhydrid und 24.4 mg (0.17 mmol) Iodmethan. Der Rückstand wird über präparative RP-HPLC gereinigt.

Ausbeute: 32 mg (41 % d. Th.)

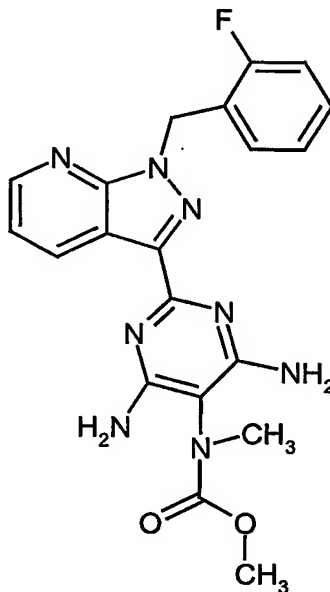
- 10 LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.97$ min

MS (EI): $m/z = 451$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.09$ (d, 6H), 2.98 (s, 3H), 4.80 (quin., 1H), 5.79 (s, 2H), 6.31 (br. s, 4H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.28-7.40 (m, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.07 (dd, 1H).

Beispiel 8

Methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbammat



- 5 Herstellung analog Beispiel 6 mit 310 mg (0.76 mmol) Methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbammat aus Beispiel 5, 27.32 mg (1.14 mmol) Natriumhydrid und 215.5 mg (1.52 mmol) Iodmethan. Zur Aufarbeitung versetzt man das Gemisch mit Wasser und 2 molarer Kaliumhydroxid-Lösung und extrahiert mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird über präparative RP-HPLC gereinigt.
- 10

Ausbeute: 93 mg (29 % d. Th.)

Größere Mengen der Verbindung aus Beispiel 8 können auch nach folgender Synthesevorschrift hergestellt werden:

- 20.0 g (49.0 mmol) Methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbammat aus Beispiel 5 werden in 257 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf 0°C gekühlt.
- 15 53.9 ml (49.0 mmol einer 1 M Lösung in Tetrahydrofuran) Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid werden innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Man rührt 20 min bei 0°C nach und versetzt dann mit 6.95 g (53.9 mmol) Iodmethan. Nach einer Stunde lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und beendet die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung. Die
- 20 Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Essigsäureethylester und Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingengt. Der so

- erhaltene Rückstand wird in einer Mischung aus Dichlormethan und Tetrahydrofuran (1:1) suspendiert. Die unlöslichen Kristalle werden abgesaugt und in Methanol aufgenommen. Man erhitzt für eine Stunde unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen filtriert man vom ausgefallenen Niederschlag ab. Der so erhaltene rote Feststoff wird in 100 ml einer Mischung aus Dioxan und
- 5 Dichlormethan (1:1) suspendiert und in der Siedehitze mit 20 ml Methanol versetzt bis sich eine klare Lösung bildet. Man versetzt mit Aktivkohle, kocht kurz auf und filtriert heiß über Kieselgur. Die so erhaltene Lösung wird zur Trockene eingeeengt. Man nimmt in Methanol auf und rührt die Suspension für eine Stunde bei Raumtemperatur. Die weißen Kristalle werden abgesaugt.

Ausbeute: 14.9 g (72 % d. Th.)

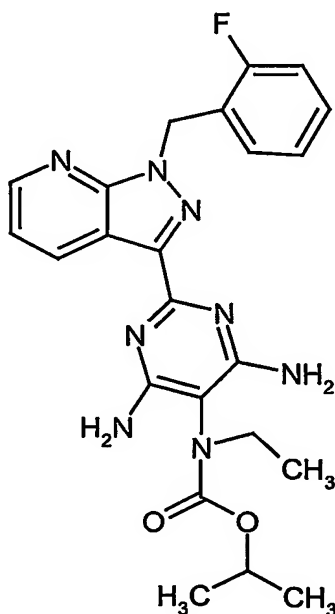
- 10 LC/MS (Methode 3): $R_t = 1.85$ min

MS (EI): $m/z = 423$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.01$ (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 5.92 (s, 2H), 7.05-7.17 (m, 2H), 7.18-7.46 (m, 3H), 7.47-7.61 (m, 2H), 7.59-7.97 (m, 2H), 8.71-8.81 (m, 1H), 8.97 (dd, 1H).

Beispiel 9

- 15 Isopropyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(ethyl)carbammat



Herstellung analog Beispiel 6 mit 60 mg (0.14 mmol) Isopropyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbammat aus Beispiel 3, 4.95 mg (0.21 mmol)

Natriumhydrid und 21.4 mg (0.17 mmol) Iodethan. Zur vollständigen Umsetzung werden noch einmal die gleiche Menge Natriumhydrid und Iodethan dazugegeben. Der Rückstand wird über präparative RP-HPLC gereinigt.

Ausbeute: 43 mg (67 % d. Th.)

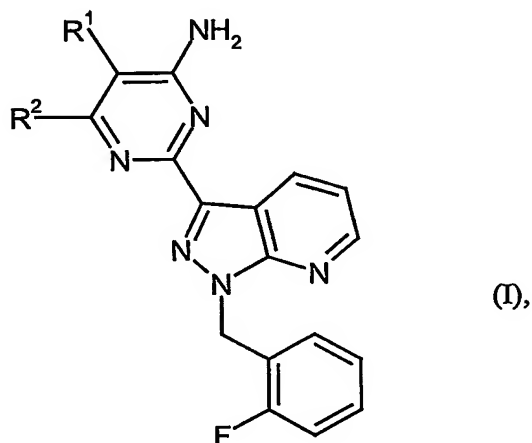
5 LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.97$ min

MS (EI): $m/z = 465$ (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.96$ -1.06 (m, 3H), 1.09 (d, 6H), 2.79-2.93 (m, 2H), 4.82 (quin., 1H), 5.80 (s, 2H), 6.25 (br. s, 4H), 7.01-7.14 (m, 2H), 7.15-7.50 (m, 3H), 8.60 (dd, 1H), 9.09 (dd, 1H).

Patentansprüche

1. Kombinationspräparat, enthaltend als pharmazeutisch wirksame Bestandteile mindestens eine Wirkstoffkomponente A und mindestens eine Wirkstoffkomponente B, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffkomponente A ein direkter Stimulator der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I) ist



worin

R^1 für $-NR^3C(=O)OR^4$ steht,

R^2 für Wasserstoff oder NH_2 steht,

10 R^3 für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

R^4 für (C_1-C_6) -Alkyl steht,

und die Wirkstoffkomponente B ein Lipidsenker ist.

2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1,

wobei

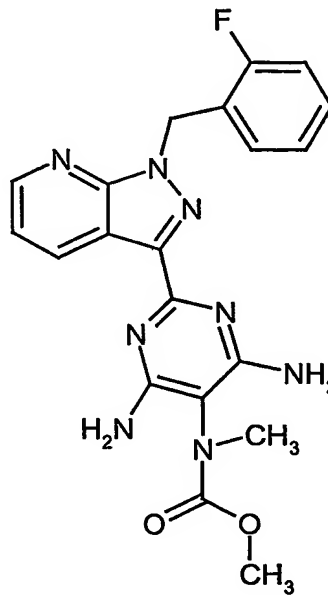
15 R^1 für $-NR^3C(=O)OR^4$ steht,

R^2 für NH_2 steht,

R^3 für Methyl oder Ethyl steht,

R^4 für Methyl, Ethyl oder Isopropyl steht.

3. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, wobei der direkte Stimulator der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I) die folgende Struktur besitzt:



4. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung von Krankheiten.
5. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die beiden Wirkstoffkomponenten A und B getrennt voneinander, insbesondere zeitlich abgestuft verabreicht werden.
6. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffkomponenten A und B als funktionelle Einheit vorliegen, insbesondere in Form einer Mischung, eines Gemisches oder eines Gemenges.
7. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffkomponenten A und B (räumlich) getrennt voneinander vorliegen, insbesondere als „kit-of-parts“.
8. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker (Wirkstoffkomponente B) ausgewählt ist aus der Gruppe von (a) HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren; (b) Squalen-Synthase-Inhibitoren; (c) Gallensäure-Absorptionshemmern („Bile acid sequestrants“); (d) Fibrinsäure und ihren Derivaten; (e) Nikotinsäure und ihren Analogen; (f) ω 3-Fettsäuren.

9. Kombinationspräparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker (Wirkstoffkomponente B) ein HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ist und insbesondere ausgewählt ist aus der Gruppe der Statine, vorzugsweise aus der Gruppe von Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Pitavastatin, Simvastatin und Rosuvastatin, sowie deren jeweiligen Salzen, Hydraten, Alkoholaten, Estern und Tautomeren.
10. Kombinationspräparat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker (Wirkstoffkomponente B) Atorvastatin oder dessen Salz, Hydrat, Alkoholat, Ester und Tautomeres ist.
11. Kombinationspräparat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker (Wirkstoffkomponente B) Cerivastatin oder dessen Salz, Hydrat, Alkoholat, Ester und Tautomeres ist.
12. Verwendung von Lipidsenkern zur Steigerung der Wirksamkeit von direkten Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert.
13. Verfahren zur Herstellung von Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens einen Lipidsenker und mindestens einen direkten Stimulator der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I), gegebenenfalls mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen, in eine geeignete Applikationsform überführt.
14. Verwendung von Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
15. Verwendung von Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertonie.
16. Verwendung von Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien.
17. Verwendung von Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von sexueller Dysfunktion.
18. Verwendung von Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose.

19. Verwendung von Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Osteoporose.
 20. Verwendung von Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 bei der Herstellung von Arzneimitteln mit antiinflammatorischer Wirkung.
 - 5 21. Verwendung von Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems.
 22. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 21, wobei die Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren oder in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, eingesetzt werden.
- 10

Neue Kombination

Z u s a m m e n f a s s u n g

Es wird ein Kombinationspräparat beschrieben, das als pharmazeutisch wirksame Bestandteile mindestens eine Wirkstoffkomponente A und mindestens eine Wirkstoffkomponente B enthält, wobei die Wirkstoffkomponente A ein direkter Stimulator der löslichen Guanylatcyclase der Formel (I) und die Wirkstoffkomponente B ein Lipidsenker ist.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.